

# ピリダインを用いた [2+2+2] 環化付加反応による 新規複素環骨格構築法の開発

## 学位論文内容の要旨

アルキンの[2+2+2]環化付加反応は、同時に 3 つの炭素-炭素結合の形成を経て芳香環を一挙に構築する有用な反応であり、様々な遷移金属錯体で進行することが知られている。近年、この[2+2+2]環化付加反応の基質としてベンザインを用いたナフタレン誘導体の合成が報告されている。一方、ベンザインの環内の 1 つの炭素原子を窒素原子で置き換えた中間体はピリダインとよばれる。ピリダインは有機合成上、有用な含窒素化合物の前駆体になることが期待されるが、ピリダインの三重結合を活性化させ遷移金属触媒反応の開発に成功した報告例は一例も無い。そこで著者は本論文でピリダインを遷移金属触媒反応による[2+2+2]環化付加反応の基質として利用し、ピリダインを用いた遷移金属触媒反応を展開した。

### 第一章：ジインと 3,4-ピリダインの[2+2+2]環化付加反応

3,4-ピリダインは 4 位にシリル基を持つ 3-ピリジルトリフラート (ピリダイン前駆体) に CsF を作用させることで、温和な条件下調製できることが知られている。そこでこの方法を用いて、1,6-ジインと 3,4-ピリダインの[2+2+2]環化付加反応を検討した。触媒として Ni(cod)<sub>2</sub> (20 mol%)、配位子として PPh<sub>3</sub> (80 mol%)を用い CsF 存在下アセトニトリル中室温にて 1,6-ジインとピリダイン前駆体を反応させたところ、イソキノリン誘導体が 50%の収率で得られ、1,6-ジインの二量化体が 13%の収率で副生した。そこで二量化体の生成を抑えるべく、基質の添加方法及び添加速度について検討を行った。先に述べた検討では、1 当量の 1,6-ジインに対し 2 当量のピリダイン前駆体を用い、これらの混合溶液を、Ni(cod)<sub>2</sub>、PPh<sub>3</sub> 及び CsF の溶液に滴下するという方法で行っていた。一方、4 当量のピリダイン前駆体を用い、Ni(cod)<sub>2</sub> (10 mol%)、PPh<sub>3</sub> (40 mol%)、CsF 及びピリダイン前駆体の混合溶液に、1,6-ジインのアセトニトリル溶液を室温にて 3 時間かけて滴下したところ、二量化体の生成が大幅に抑制され、イソキノリン誘導体の収率は 63%に達した。

以上の結果をもとに様々な 1,6-ジインやピリダイン前駆体を用いて本反応を検討した。その結果鎖内に窒素原子や酸素原子を有する 1,6-ジインや 1,6-heptadiyne を用いても反応は進行し、対応するイソキノリン誘導体が良好な収率で得られた。一方、2 位や 6 位にメトキシ基を有するピリダイン前駆体と、1,6-ジインとの反応も良好に進行し、対応するイソキノリン誘導体を得た。

## 第二章：ピリダインとアルキンの分子内[2+2+2]環化付加反応を利用した4環式複素環骨格の構築

次にピリダインを用いた[2+2+2]環化付加反応を分子内反応へ適用すべく検討した。すなわち分子内にジイン部と3,4-ピリダイン前駆体部位を併せ持つ基質を用いて第一章と同様の条件にて反応を行ったところ、イソキノリン構造を含む4環式複素環が71%の収率で得られた。次に本分子内反応の条件の最適化を行った。その結果Ni(cod)<sub>2</sub> (10 mol%)、PPh<sub>3</sub> (20 mol%)及びCsFの混合溶液に基質のアセトニトリル溶液を0℃にて8時間かけて滴下したところ、4環式複素環の収率は75%に向上した。

そこで最適化した反応条件を用い、鎖内に窒素原子や酸素原子を含む基質を用いて検討したところ、良好な収率でヘテロ原子を有する4環式複素環を得た。

## 第三章：2分子のアルキンと3,4-ピリダインの分子間[2+2+2]環化付加反応による多置換イソキノリンの合成

次に2分子のアルキンと3,4-ピリダインの分子間[2+2+2]環化付加反応を検討した。まず、無置換アルキンであるアセチレン雰囲気下ピリダイン前駆体を反応させるとイソキノリンが40%の収率で得られた。そこで次に種々の置換様式を持つアルキンとの反応を検討したが、反応の制御が難しくイソキノリン誘導体を得ることは困難であった。種々アルキンを検討した結果、プロパルギル位に酸素官能基を持つアルキンが比較的良好な反応性を有することを見出した。すなわちbut-2-yne-1,4-diolのMOM保護体と4当量の3,4-ピリダイン前駆体をNi(cod)<sub>2</sub> (20 mol%)、PPh<sub>3</sub> (40 mol%)及びCsF存在下反応させたところ、目的のイソキノリン誘導体が60%の収率で得られた。反応条件を検討したところ、アルキンとピリダイン前駆体の当量比を1対4から4対1にすると、Ni(cod)<sub>2</sub>の触媒量は10 mol%でも進行し収率は73%に向上することがわかった。また、but-2-yne-1,4-diolのTHP保護体を用いても良好な収率でイソキノリン誘導体を得られたが、アセチル基やアミド基で保護されたアルキンを用いた反応では収率が低下した。

以上の結果をもとに次にプロパルギル位に酸素官能基を持つ非対称アルキンを用いて検討を行った。アルキン末端にメチル基を有する基質や立体的にかさ高い基質を用いた場合には、対応するイソキノリン誘導体を得られなかった。一方、アルキン上の置換基を種々検討した結果、共役ジインが良好な反応性を示すことがわかった。すなわちhexa-2,4-diyne-1,6-diolのMOM保護体と3,4-ピリダイン前駆体をニッケル触媒存在下で反応させたところ、反応は完全に位置選択的に進行し、酸素官能基を持つ置換基が5位及び8位、アルキニル基が6位及び7位に配向されたイソキノリン誘導体が単一の位置異性体として68%の収率で得られた。そこで種々のプロパルギル位に酸素官能基を有する共役ジインを用いて本反応を検討した。すなわち共役ジインの片方のアルキン末端にブチル基、フェニル基及びアセトキシプロピル基を有する基質を用いた場合でも位置選択的に反応が進行し、イソキノリン誘導体が良好な収率で得られた。さらにプロパルギル位の酸素原子の保護基がメチル基でも同様の配向性を有する環化体を得られた。また、本反応では様々なアルキンが種々の置換基を有するピリダイン前駆体との反応も良好に進行し、高収率でイソキノリン誘導体を得た。以上プロパルギル位に酸素官能基を持つ共役ジインを基質とした反応においては、いずれも位置選択的に[2+2+2]環化付加反応が進行し、酸素官能基を持つ置換基が5位及び8位、他の置換基が6位及び7位に配向された位置異性体のみが生成することを見出した。

以上、著者はピリダインと様々なアルキンの[2+2+2]環化付加反応が進行することを見出し、イソキノリン骨格の新たな構築法を開発した。また、ピリダインを遷移金属錯体の基質に初めて用いることで、今後の有機合成化学におけるピリダインの新たな有用性を示すことができた。

# 学位論文審査の要旨

主査	教授	佐藤	美洋
副査	教授	橋本	俊一
副査	准教授	齋藤	望
副査	准教授	中村	精一

学位論文題名

## ピリダインを用いた [2+2+2] 環化付加反応による 新規複素環骨格構築法の開発

アルキンの[2+2+2]環化付加反応は、同時に三つの炭素-炭素結合の形成を経て芳香環を一挙に構築する反応であり、様々な遷移金属錯体で進行することが知られている。近年、この[2+2+2]環化付加反応の基質として芳香環内に三重結合を持つベンザインを利用した反応例が報告されている。一方、ベンザインの環内の1つの炭素原子を窒素原子で置き換えた中間体はピリダインとよばれる。このピリダインの三重結合を活性化させ、遷移金属触媒反応の開発に成功した報告例は一例も無い。本論文に記載された研究は、ピリダインを遷移金属触媒反応による[2+2+2]環化付加反応の基質として利用し、新しいイソキノリン誘導体の合成法へと展開したものである。

### 第一章：ジインと 3,4-ピリダインの[2+2+2]環化付加反応

3,4-ピリダインは4位にシリル基を持つ3-ピリジルトリフラート（ピリダイン前駆体）にCsFを作用させることで、温和な条件下調製できることが知られている。本研究では、この方法に着目し、1,6-ジインと3,4-ピリダインの[2+2+2]環化付加反応が検討された。触媒としてNi(cod)<sub>2</sub> (20 mol%)、配位子としてPPh<sub>3</sub> (80 mol%)を用い、フッ化セシウム (CsF) 存在下アセトニトリル中室温にて1,6-ジインとピリダイン前駆体を反応させたところ、イソキノリン誘導体が50%の収率で得られたものの、1,6-ジインの二量化体が13%の収率で副生した。そこで二量化体の生成を抑えるべく、基質の添加方法及び添加速度について検討を行った結果、過剰量(4当量)のピリダイン前駆体を用い、Ni(cod)<sub>2</sub> (10 mol%)、PPh<sub>3</sub> (40 mol%)、CsF及びピリダイン前駆体の混合溶液に、1,6-ジインのアセトニトリル溶液を室温にて3時間かけて滴下したところ、二量化体の生成が大幅に抑制されイソキノリン誘導体の収率は63%に達した。

以上の結果をもとに様々な1,6-ジインやピリダイン前駆体を用いて本反応を検討した。その結果、鎖内に窒素原子や酸素原子を有する1,6-ジインでも反応は進行し、対応するイソキノリン誘導体が良好な収率で得られた。一方、2位や6位にMeO基を有するピリダイン前駆体と、1,6-ジインとの反応も良好に進行し、対応するイソキノリン誘導体を得た。

## 第二章：ピリダインとアルキンの分子内[2+2+2]環化付加反応を利用した 4 環式複素環骨格の構築

ピリダインを用いた[2+2+2]環化付加反応を分子内反応へ適用すべく検討した。分子内にジイン部と 3,4-ピリダイン前駆体部位を併せ持つ基質を用い、第一章と同様の条件にて反応を行ったところ、イソキノリン構造を含む 4 環式複素環が 71%の収率で得られた。次に本分子内反応の条件の最適化を行った。また同様の反応条件下、鎖内に窒素原子や酸素原子を含む基質を用いて検討したところ、良好な収率でヘテロ原子を有する 4 環式複素環を得た。

## 第三章：2 分子のアルキンと 3,4-ピリダインの分子間[2+2+2]環化付加反応による多置換イソキノリンの合成

2 分子のアルキンと 3,4-ピリダインの分子間[2+2+2]環化付加反応を検討した。本反応では、アルキン同士の三量化や多量化を防ぐことが重要となる。まず、種々の対称アルキンの反応を検討したところ、プロパルギル位に酸素官能基を持つアルキンが比較的良好な反応性を有することを見出した。すなわち but-2-yne-1,4-diol の MOM 保護体と 4 当量の 3,4-ピリダイン前駆体を Ni(cod)<sub>2</sub> (20 mol%)、PPh<sub>3</sub> (40 mol%)及び CsF 存在下反応させたところ、目的のイソキノリン誘導体が 60%の収率で得られた。反応条件を検討したところ、アルキンとピリダイン前駆体の当量比を 1 対 4 から 4 対 1 にすると、Ni(cod)<sub>2</sub> の触媒量は 10 mol%でも進行し収率は 73%に向上することがわかった。また、but-2-yne-1,4-diol の THP 保護体を用いても良好な収率でイソキノリン誘導体が得られたが、アセチル基やアミド基で保護されたアルキンを用いた反応では収率が低下した。

更に、非対称アルキンを用いて検討を行った。アルキン末端にメチル基を有する基質や立体的にかさ高い基質を用いた場合では、対応するイソキノリン誘導体が得られなかった。一方、共役ジインが良好な反応性を示すことがわかった。すなわち hexa-2,4-diyne-1,6-diol の MOM 保護体と 3,4-ピリダイン前駆体をニッケル触媒存在下で反応させたところ、反応は完全に位置選択的に進行し、酸素官能基を持つ置換基が 5 位及び 8 位、アルキニル基が 6 位及び 7 位に配向されたイソキノリン誘導体が単一の位置異性体として 68%の収率で得られた。そこで種々のプロパルギル位に酸素官能基を有する共役ジインを用いて本反応を検討した。すなわち共役ジインの片方のアルキン末端にブチル基、フェニル基及びアセトキシプロピル基を有する基質を用いた場合でも位置選択的に反応が進行し、イソキノリン誘導体が良好な収率で得られた。さらにプロパルギル位の酸素原子の保護基がメチル基でも同様の配向性を有する環化体を得られた。また、本反応では様々なアルキンが種々の置換基を有するピリダイン前駆体との反応も良好に進行し、高収率でイソキノリン誘導体を得た。以上プロパルギル位に酸素官能基を持つ共役ジインを基質とした反応においては、いずれも位置選択的に[2+2+2]環化付加反応が進行し、酸素官能基を持つ置換基が 5 位及び 8 位、他の置換基が 6 位及び 7 位に配向された位置異性体のみが生成することを見出した。

以上のように、著者はピリダインと様々なアルキンの[2+2+2]環化付加反応が進行することを初めて見出し、医薬品の合成中間体として重要なイソキノリン骨格の新たな構築法を開発した。

よって著者は、北海道大学博士（生命科学）の学位を授与される資格あるものと認める。